

BEST AVAILABLE COPY



REC'D 29 JAN 2003

WIPO PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 09 SEP. 2002

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr

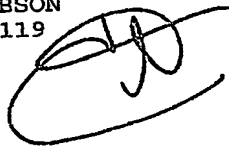
REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 300301

REMISE DES PIÈCES DATE 11 JAN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0200335 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 11 JAN. 2002 PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE CABINET LAVOIX 2, Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09	
Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> BFF 01/0561			
Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>			
Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>			
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>			
<i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date _____			
<i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date _____			
Transformation d'une demande de brevet européen <input type="checkbox"/>			
<i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date _____			
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Composition pharmaceutique comprenant une glitazone et un acide 4-oxobutanoïque et son utilisation pour traiter le diabète			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date _____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF		LIPHA Société par actions simplifiée 572028033 34, rue Saint-Romain 69008 LYON FRANCE Française	
Adresse Rue Code postal et ville Pays Nationalité N° de téléphone <i>(facultatif)</i> N° de télécopie <i>(facultatif)</i> Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			

REMISE DES PIÈCES DATE 11 JAN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0200335 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI		DB 540 W / 370301	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>			BFF 01/0561		
6 MANDATAIRE Nom Prénom Cabinet ou Société N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue Code postal et ville N° de téléphone <i>(facultatif)</i> N° de télécopie <i>(facultatif)</i> Adresse électronique <i>(facultatif)</i>			CABINET LAVOIX 2 Place d'Estienne d'Orves 75441 PARIS CEDEX 09 01 53 20 14 20 01 48 74 54 56 brevets@cabinet-lavoix.com		
7 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs			<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée		
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé			Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé		
Paiement échelonné de la redevance			Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES			Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):		
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes					
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			C. JACOBSON n° 92.1119 		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI L. GUICHET

La présente invention concerne une composition pharmaceutique comprenant en tant que principes actifs un acide 4-oxo-butanoïque décrit dans WO 98/07681 et une glitazone.

Elle a également pour objet l'utilisation d'un un acide 4-oxo-butanoïque et une glitazone pour la préparation d'une préparation médicamenteuse destinée à réduire l'hyperglycémie, plus particulièrement l'hyperglycémie du diabète non-insulino dépendant.

Le diabète est une maladie chronique présentant diverses manifestations pathologiques. Il est accompagné de désordres du métabolisme des lipides, des sucres et de désordres circulatoires. Dans de nombreux cas, le diabète tend à progresser en des complications pathologiques variées. Ainsi, il est nécessaire de trouver le traitement adapté à chaque individu souffrant du diabète.

Le syndrome d'insulinorésistance (syndrome X) se caractérise par une réduction de l'action de l'insuline (Presse Médicale, 26, n°14, (1997), 671-677) et est impliqué dans un nombre important d'états pathologiques tels que le diabète et plus particulièrement le diabète non insulino-dépendant, la dyslipidémie, l'obésité, l'hypertension artérielle, ainsi que certaines complications microvasculaires et macrovasculaires comme l'athérosclérose, les rétinopathies, les néphropathies et les neuropathies.

Pour traiter le diabète, les acides 4-oxo-butanoïques ont déjà été décrits dans la demande de brevet WO 98/07681. Certains de ces composés agissent sur la sécrétion précoce d'insuline de courte durée.

Pour traiter le diabète, l'association de glitazone, tels que la troglitazone, et d'agent antidiabétique biguanide, plus particulièrement la metformine, a déjà été décrite (US 6 011 049 de la société Warner Lambert).

L'association de glitazone avec un insulinosécrétagogue dans le traitement du diabète a également été décrite. Il s'agit de l'association de thiazolidinedione et de sulfonyleurée (WO 98/57649 et WO 99/03476).

L'association spécifique de glitazone avec un acide 4-oxobutanoïque n'a pas été décrite et apporte des avantages particuliers, notamment l'absence de prise de poids et/ou d'hémodilution.

5 Ainsi, la présente invention a pour but de proposer une composition permettant d'améliorer de manière significative l'utilisation du glucose.

Elle a également pour but de proposer une composition adaptée au traitement du diabète en présentant une importante action sur le syndrome métabolique de l'insulinorésistance.

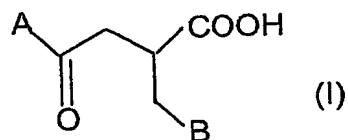
10 Elle a enfin pour but de proposer une composition particulièrement adaptée aux diabétiques aux divers stades de la maladie.

Ces buts et d'autres sont atteints par la présente invention qui concerne une composition pharmaceutique comprenant en tant que principes actifs au moins une glitazone et au moins un composé de formule (I), en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement
15 acceptables.

Cette composition est particulièrement appropriée pour traiter le diabète, plus particulièrement le diabète non insulino-dépendant. Elle est particulièrement adaptée pour diminuer l'hyperglycémie du diabète non-insulino-dépendant.

20 Elle est également particulièrement adaptée pour traiter les pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance telles que notamment la dyslipidémie, l'obésité, l'hypertension artérielle, les complications micro- et macro-vasculaires, comme l'athérosclérose, les rétinopathies, les néphropathies et les neuropathies.

25 Le composé de formule (I) est défini de la manière suivante :



dans laquelle les groupes A et B sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi :

- un groupe aryle mono-, bi- ou tricyclique ayant de 6 à 14 atomes de carbone ;
- 5 - un groupe hétéroaromatique choisi parmi les groupes pyridyle, pyrimidyle, pyrrolyle, furyle et thiényle ;
- un groupe alcoyle ayant de 1 à 14 atomes de carbone ;
- un groupe cycloalcoyle ayant de 5 à 8 atomes de carbone ;
- un groupe hétérocyclique saturé choisi parmi les groupes
- 10 tétrahydrofuryle, tétrahydropyrranyle, pipéridinyle et pyrrolidinyle ;

Les groupes A et B pouvant porter 1 à 3 substituants choisis parmi un groupe alcoyle en C_1-C_6 , alcoxy en C_1-C_6 , aryle en C_6-C_{14} , hétéroaryle choisi parmi pyridyle, pyrimidyle, pyrrolyle, furyle et thiényle, aryl (C_6-C_{14}) alcoyle (C_1-C_6), aryl (C_6-C_{14}) alcoyl (C_1-C_6) aryle (C_6-C_{14}), un halogène, un

15 groupe trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy, nitro, amino, carboxy, alcoxy (C_1-C_6) carbonyle, carbamoyle, alcoyl(C_1-C_6)sulfonyle, sulfoamino, alcoyl(C_1-C_6) sulfonylamino, sulfamoyle, alcoyl(C_1-C_6)carbonylamino.

ou deux des substituants formant un groupe méthylènedioxy, son

20 solvate ou un sel de cet acide.

Dans une forme préférée de réalisation de l'invention, les acides 4-oxo-butanoïques sont ceux de formule (I) dans laquelle A et B sont choisis parmi des groupes aryle.

Comme exemple de groupes aryle, on peut citer les groupes

25 phényle, α -naphtyle, β -naphtyle, fluorényle.

Les groupes alcoyle en C_1-C_6 peuvent être linéaires ou ramifiés. Comme exemples on peut citer les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertibutyle, pentyle.

Les groupes alcoxy en C_1-C_6 peuvent de même être linéaires ou

30 ramifiés.

Comme exemples on peut citer les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy.

Les halogènes peuvent être choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

5 La présente invention englobe également les formes tautomères des composés de formule générale (I), les énantiomères, diastéréoisomères et épimères de ces composés, ainsi que leurs solvates.

Des exemples de sels des composés de formule générale (I) incluent des sels pharmacologiquement acceptables, tels que les sels de sodium, sels de potassium, sels de magnésium, sels de calcium, sels
10 d'amine et autres sels du même type (aluminium, fer, bismuth, etc.).

Dans un mode de réalisation préféré, les acides 4-oxo-butanoïques sont choisis parmi :

- l'acide 2-benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- 15 - l'acide 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-cyclohexylméthyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-phényl-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-(β -naphthylméthyl)-4-phényl-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-(β -naphtyl)-4-oxobutanoïque
- 20 - l'acide 2-[(4-chlorophényl)méthyl]-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-(4-méthylphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 4-(4-fluorophényl)-2-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-4-oxobutanoïque
- 25 - l'acide 2-benzyl-4-(3,4-méthylènedioxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-cyclohexyl-4-oxobutanoïque
- l'acide 4-phényl-2-[(tétrahydrofur-2-yl)méthyl]-4-oxobutanoïque,

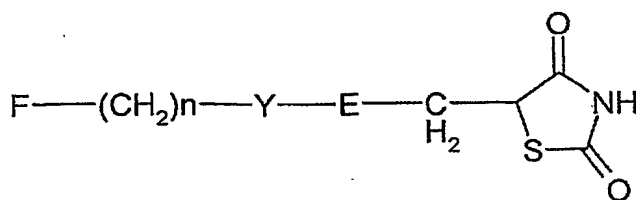
les solvates, les énantiomères et les sels de ces acides.

De façon avantageuse, l'acide 4-oxo-butanoïque est choisi parmi :

- 30 - l'acide (-) 2-benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide (+) 2-benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque

- l'acide (-) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

Les glitazones sont une famille d'agents antidiabétiques caractérisés
 5 comme étant des dérivés aralkyle-thiazolidine-2,4-diones ou des analogues
 de ces derniers. De préférence, les glitazones sont des composés de
 formule générale (II) suivante :



(II)

dans laquelle :

E représente une structure aromatique mono-, bi- ou tricyclique,
 hydrocarbonée pouvant inclure un ou plusieurs hétéroatomes, cette structure
 pouvant éventuellement être substituée par au moins un radical alkyle (C1-
 15 C6) ou acétyle, ou éventuellement former un cycle à 5 ou 6 chaînons avec le
 radical méthylène attaché à Y,

n est égal à 1, 2 ou 3,

Y représente un atome d'oxygène, une fonction -NHCO- , -CONH- ou
 -CO-; et

20 F figure un groupe aminé ou un groupe hydrocarboné aromatique ou
 non aromatique, cyclique ou bicyclique, contenant éventuellement un
 hétéroatome choisi parmi l'oxygène ou l'azote, les groupes aminé et
 hydrocarboné pouvant présenter au moins une substitution choisie parmi un
 radical alkyle(C1-C6), un atome d'halogène, un radical aryle ou hétéroaryle,
 25 un radical acétyle ou un radical trifluorométhyle,
 et leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

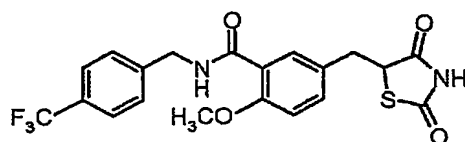
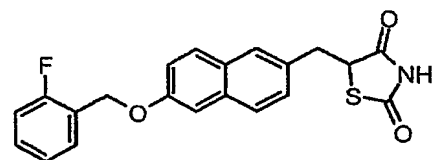
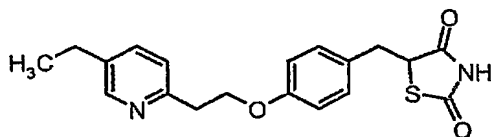
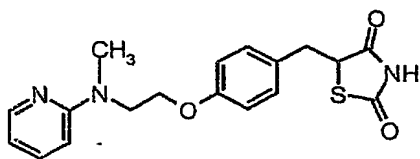
Dans ce qui précède, parmi les radicaux aromatiques E, on pourra citer comme structure homocarbonée le radical phényle, α -naphtyle, β -naphtyle, anthracénique ou fluorényle. Parmi les radicaux aromatiques hétérocycliques, on pourra citer le pyridyle, le cycle quinoléinyle ou

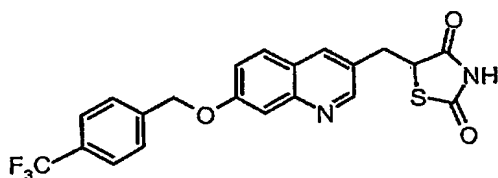
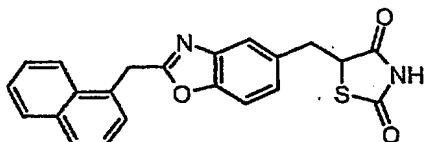
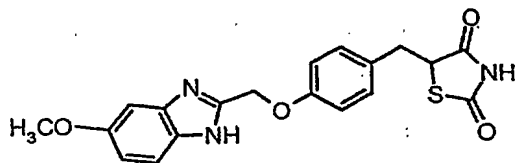
5 phénoxazole.

Dans ce qui précède, parmi les radicaux aromatiques F, on pourra citer comme structure homocarbonée le radical phényle, α -naphtyle, β -naphtyle, anthracénique ou fluorényle. Parmi les radicaux aromatiques hétérocycliques, on pourra citer le pyridyle, le cycle quinoléinyle,

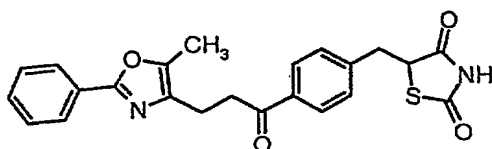
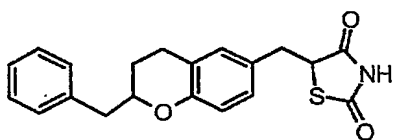
10 benzimidazole, oxazole ou phénoxazole.

Les glitazones préférées présentent les formules suivantes :

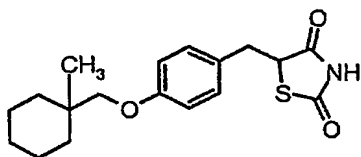




5



10



Respectivement, ces composés ont les noms commerciaux ou de
code suivants : Rosiglitazone (ou Avandia®) de la société GlaxoSmithkline,
15 Pioglitazone (ou Actos®) de la société Takeda, Isaglitazone (ou MCC 555)
de la société Mitsubishi, KRP 297 de la société Kyorin, CS 011 de la société

Sankyo, T 174 de la société Tanabe, NP 0110 de la société Nippon Chemiphar, Englitazone de la société Pfizer, Darglitazone de la société Pfizer et Ciglitazone de la société Takeda.

Avantageusement, la glitazone est choisie parmi la Rosiglitazone, la
5 Pioglitazone, l'Isaglitazone (MCC555) et le KRP 297.

Les compositions de l'invention contiennent des quantités
thérapeutiquement efficaces des différents principes actifs. Les rapports des
quantités respectives de glitazone et de composé de formule (I) varient donc
10 en conséquence. En effet le dosage de chaque principe actif variera en
fonction de la sévérité de la maladie, la fréquence d'administration, le choix
des principes actifs combinés et d'autres facteurs considérés
systématiquement par le prescripteur du patient atteint du diabète.

Pour donner un ordre de grandeur, le rapport pondéral de glitazone
15 au composé de formule (I) varie de 10^{-3} à 40, de préférence de 10^{-3} à 10,
mieux encore de 10^{-3} à 1.

Les compositions de l'invention sont préférablement administrées par
voie parentérale ou mieux encore par voie orale, les autres voies
d'administration n'étant cependant pas exclues, telles que par exemple
20 l'administration par voie rectale.

Lorsque l'administration par voie orale est envisagée, les
compositions de l'invention se trouvent sous la forme de gélules, comprimés
effervescents, comprimés nus ou enrobés, sachets, dragées, ampoules ou
solutés buvables, microgranules ou formes à libération prolongée.

25 Lorsque l'administration par voie parentérale est envisagée, les
compositions de l'invention se trouvent sous la forme de solutés et
suspensions injectables conditionnées en ampoules ou flacons pour
perfusion veineuse lente.

Les formes pour l'administration orale sont préparées par mélange de
30 la substance active avec différents types d'excipients ou de véhicules tels
que des charges, des agents de désagregation (ou de délitement), des

liants, des colorants, des agents correcteurs de goût et analogues, et puis, mise en forme du mélange.

Le colorant peut être n'importe lequel de ceux autorisés pour une utilisation galénique.

- 5 Des exemples d'agents correcteurs de goût englobent le cacao en poudre, la menthe, le bornéol et la cannelle en poudre.

Comme exemples de liants, on peut citer la polyvinylpyrrolidone, l'hydroxypropylméthylcellulose, l'acide alginique, le carbomer, la carboxyméthylcellulose, la dextrine, l'éthylcellulose, l'amidon, l'alginate de sodium, le polyméthacrylate, la maltodextrine, le glucose liquide, le silicate de magnésium et d'aluminium, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'éthylcellulose, la méthylcellulose et la gomme guar.

En tant qu'agent de désagréation, il est possible d'utiliser l'acide alginique, la carboxyméthylcellulose de sodium, le dioxyde de silicium colloïdal, la croscarmellose sodique, la crospovidone, la gomme guar, le silicate de magnésium et d'aluminium, la méthylcellulose, la cellulose microcristalline, la cellulose en poudre, l'amidon prégélatiné, l'alginate de sodium et le glycolate d'amidon et de sodium.

20 Des charges sont, par exemple, la cellulose, le lactose, l'hydrogénophosphate de calcium et la cellulose microscristalline.

Les comprimés peuvent être obtenus de façon conventionnelle par compression de granulés en présence d'un ou plusieurs lubrifiants. Des lubrifiants appropriés sont le stéarate de calcium, le monostéarate de glycéryle, le palmitostéarate de glycéryle, l'huile de ricin hydrogénée, l'huile végétale hydrogénée, l'huile minérale allégée, le stéarate de magnésium, le polyéthylèneglycol, le benzoate de sodium, le laurylsulfate de sodium, le fumarate de sodium stéarylé, l'acide stéarique, le talc et le stéarate de zinc. Ces comprimés peuvent être ensuite enrobés de l'aide de polymères en solution ou suspension, tels que l'hydroxypropylméthylcellulose ou l'éthylcellulose.

Les granulés utilisés pour ce faire sont par exemple préparés par mise en œuvre du procédé de granulation par voie humide à partir d'un mélange des principes actifs avec un ou plusieurs excipients tels qu'un liant, un agent de délitement (ou agent de désagrégation) et une charge.

5 Pour l'obtention de capsules dures, le mélange des principes actifs avec une charge appropriée (par exemple du lactose) est incorporé dans des capsules de gélatine vides éventuellement en présence d'un agent lubrifiant tel que le stéarate de magnésium, l'acide stéarique, le talc ou le stéarate de zinc.

10 Des gélules ou capsules souples sont préparées par solubilisation des principes actifs dans un solvant approprié (par exemple du polyéthylèneglycol) puis incorporation dans des capsules souples.

 Les formes pour l'administration parentérale sont obtenues de façon conventionnelle par mélange des principes actifs avec des tampons, des
15 agents stabilisants, des conservateurs, des agents solubilisants, des agents isotoniques et des agents de mise en suspension. Conformément aux techniques connues, ces mélanges sont ensuite stérilisés puis conditionnés sous la forme d'injections intraveineuses.

 A titre de tampon, l'homme du métier pourra utiliser des tampons à
20 base de sels de phosphate organique.

 Des exemples d'agents de mise en suspension englobent le méthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, l'hydroxypropylcellulose, l'acacia et la carboxyméthylcellulose sodique.

 Des exemples d'agent de solubilisation englobent l'huile de ricin
25 solidifiée par du polyoxéthylène, le polysorbate 80, le nicotinamide ou le macrogol.

 En outre, des stabilisants utiles selon l'invention sont le sulfite de sodium et le métrasulfite de sodium, tandis que l'on peut citer le p-hydroxybenzoate de sodium, l'acide sorbique, le crésol et le chlorocrésol en
30 tant que conservateurs. Pour la préparation de solution ou de suspension orale, les principes actifs sont dissous ou mis en suspension dans un

véhicule approprié avec un agent dispersant, un agent humectant, un agent de mise en suspension (par exemple la polyvinylpyrrolidone), un conservateur (tel que le méthylparaben ou le propylparaben), un agent correcteur de goût ou un colorant.

5 Pour la préparation de suppositoires, les principes actifs sont mélangés de façon connue en soi à un constituant de base approprié tel que du polyéthylèneglycol ou des glycérides hémi-synthétiques.

10 Pour la préparation de microcapsules, les principes actifs sont combinés à des diluants appropriés, des stabilisants appropriés, des agents favorisant la libération prolongée des substances actives ou tout autre type d'additif pour la formation d'un noyau central qui est ensuite revêtu d'un polymère approprié (par exemple une résine hydrosoluble ou une résine insoluble dans l'eau). Les techniques connues de l'homme du métier seront utilisées à cet effet.

15 Les microcapsules ainsi obtenues sont ensuite éventuellement formulées dans des unités de dosage appropriées.

20 La présente invention a également pour objet l'utilisation d'une glitazone en association avec un composé de formule (I) tel que défini ci-dessus pour la préparation d'une association médicamenteuse destinée à traiter le diabète, plus particulièrement le diabète non insulino-dépendant.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne l'utilisation de glitazone en association avec ledit composé de formule (I) pour la préparation d'une association médicamenteuse destinée à réduire l'hyperglycémie du diabète non insulino-dépendant.

25 La présente invention a aussi pour objet un procédé pour traiter le diabète, plus particulièrement le diabète non-insulino dépendant, d'un mammifère, comprenant l'administration chez ledit mammifère de la composition selon la présente invention.

30 Les glitazones sont généralement administrées à des doses variant d'environ 1 mg à environ 2500 mg par jour et plus spécifiquement d'environ 2 mg à environ 1000 mg par jour. La glitazone préférée est la rosiglitazone et

est utilisée à des doses variant d'environ 1 mg à environ 10 mg par jour. Une autre glitazone préférée est la pioglitazone et est administrée à des doses d'environ 50 mg à environ 200 mg par jour.

Le composé de formule (I), lui, est administré généralement à des doses variant d'environ 25 à 400 mg par jour.

Lorsque la glitazone et le composé de formule (I) sont incorporés dans la même dose unitaire, la dose unitaire comprend préférablement de 1 mg à 1 g de glitazone et 12,5 à 400 mg de composé de formule (I) (la dose dépendant notamment des actifs considérés).

La posologie dépend naturellement de l'actif considéré, du mode d'administration, de l'indication thérapeutique, de l'âge du patient et de son état.

Des exemples concrets mais non limitatifs de l'invention vont maintenant être présentés. Les pourcentages donnés sont exprimés en poids sauf mention contraire.

EXEMPLE 1 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

	masse en mg	% en poids
Composé P*	50	46,3
Rosiglitazone	2	1,9
Cellulose microcristalline	15	13,9
Lactose poudre fine	21	19,4
Hydroxy propyl cellulose	7	6,5
Croscarmellose sodique	10	9,3
Silice Colloïdale (Aérosil ®)	1,5	1,4
Stéarate de Mg	1,5	1,4

* Composé P : acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

EXEMPLE 2 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

	Masse en mg	% en poids
Composé P*	50	39,4
Rosiglitazone	4	3,1
Cellulose microcristalline	17	13,4
Lactose poudre fine	26	20,5
Hydroxy propyl cellulose	11	8,7
Croscarmellose sodique	15	11,8
Silice Colloïdale (Aérosil ®)	2	1,6
Stéarate de Mg	2	1,6

5

* Composé P : acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

EXEMPLE 3 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

10

	Masse en mg	% en poids
Composé P *	100	56,5
Rosiglitazone	2	1,1
Cellulose microcristalline	22	12,4
Lactose poudre fine	24	13,6
Hydroxy propyl cellulose	12	6,8
Croscarmellose sodique	13	7,3
Silice Colloïdale (Aérosil ®)	2	1,1
Stéarate de Mg	2	1,1

* Composé P : acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

EXEMPLE 4 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

	Masse en mg	% en poids
Composé P*	100	49,8
Rosiglitazone	4	2
Cellulose microcristalline	24	11,9
Lactose poudre fine	33	16,4
Hydroxy propyl cellulose	15	7,5
Croscarmellose sodique	19	9,5
Silice Colloïdale (Aérosil ®)	3	1,5
Stéarate de Mg	3	1,5

5

* Composé P : acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

EXEMPLE 5 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

10

	Masse en mg	% en poids
Composé P*	200	62,7
Rosiglitazone	2	0,6
Cellulose microcristalline	32	10,0
Lactose poudre fine	40	12,5
Hydroxy propyl cellulose	15	4,7
Croscarmellose sodique	22	6,9
Silice Colloïdale (Aérosil ®)	4	1,3
Stéarate de Mg	4	1,3

* Composé P : acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

EXEMPLE 6 :

On prépare un comprimé ayant la composition suivante :

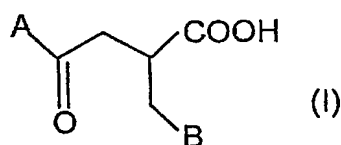
	Masse en mg	% en poids
Composé P*	200	58,3
Rosiglitazone	4	1,2
Cellulose microcristalline	35	10,2
Lactose poudre fine	49	14,3
Hydroxy propyl cellulose	20	5,8
Croscarmellose sodique	27	7,9
Silice Colloïdale (Aérosil ®)	4	1,2
Stéarate de Mg	4	1,2

5

* Composé P : acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique comprenant, en tant que principes actifs, (i) au moins une glitazone et (ii) au moins un composé de formule (I) en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables, le composé de formule (I) étant défini de la manière suivante :



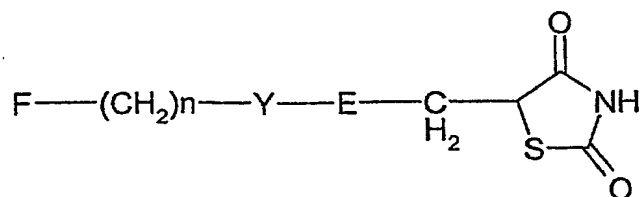
- 10 dans laquelle les groupes A et B sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi :

- un groupe aryle mono-, bi- ou tricyclique ayant de 6 à 14 atomes de carbone ;
- un groupe hétéroaromatique choisi parmi les groupes pyridyle, pyrimidyle, pyrrolyle, furyle et thiényle ;
- un groupe alcoyle ayant de 1 à 14 atomes de carbone ;
- un groupe cycloalcoyle ayant de 5 à 8 atomes de carbone ;
- un groupe hétérocyclique saturé choisi parmi les groupes tétrahydrofuryle, tétrahydropyrranyle, pipéridinyle et pyrrolidinyle ;

- 20 Les groupes A et B pouvant porter 1 à 3 substituants choisis parmi un groupe alcoyle en C₁-C₆, alcoxy en C₁-C₆, aryle en C₆-C₁₄, hétéroaryle choisi parmi pyridyle, pyrimidyle, pyrrolyle, furyle et thiényle, aryl (C₆-C₁₄) alcoyle (C₁-C₆), aryl (C₆-C₁₄) alcoyl (C₁-C₆) aryle (C₆-C₁₄), un halogène, un groupe trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy, nitro, amino, carboxy, alcoxy (C₁-C₆) carbonyle, carbamoyle, alcoyl(C₁-C₆)sulfonyle, sulfoamino, alcoyl(C₁-C₆) sulfonylamino, sulfamoyle, alcoyl(C₁-C₆)carbonylamino

ou deux des substituants formant un groupe méthylènedioxy, son solvate ou un sel de cet acide.

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la glitazone est un composé de formule générale (II) suivante :



(II)

dans laquelle :

E représente une structure aromatique mono-, bi- ou tricyclique, hydrocarbonée pouvant inclure un ou plusieurs hétéroatomes, cette structure pouvant éventuellement être substituée par au moins un radical alkyle (C1-
10 C6) ou acétyle, ou éventuellement former un cycle à 5 ou 6 chaînons avec le radical méthylène attaché à Y,

n est égal à 1, 2 ou 3,

Y représente un atome d'oxygène, une fonction -NHCO-, -CONH- ou -CO-; et

15 F figure un groupe aminé ou un groupe hydrocarboné aromatique ou non aromatique, cyclique ou bicyclique, contenant éventuellement un hétéroatome choisi parmi l'oxygène ou l'azote, les groupes aminé et hydrocarboné pouvant présenter au moins une substitution choisie parmi un
20 radical alkyle (C1-C6), un atome d'halogène, un radical aryle ou hétéroaryle, un radical acétyle ou un radical trifluorométhyle, ou un sel pharmaceutiquement acceptable.

3. Composition selon la revendication 1 ou 2, pour traiter le diabète.

4. Composition selon la revendication 3, pour traiter le diabète non insulino-dépendant.

25 5. Composition selon la revendication 1 ou 2, pour traiter au moins une des pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance, plus particulièrement choisie parmi la dyslipidémie, l'obésité, l'hypertension

artérielle, les complications micro- et macro-vasculaires, comme l'athérosclérose, les rétinopathies, les néphropathies et les neuropathies.

6. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce que le rapport pondéral de la
5 glitazone au composé de formule (I) varie de 10^{-3} à 40, de préférence de 10^{-3} à 10, mieux encore de 10^{-3} à 1.

7. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la glitazone est choisie
10 parmi la Rosiglitazone, Pioglitazone, Isaglitazone, KRP 297, CS 011, T 174, NP 0110, Englitazone, Darglitazone et Ciglitazone.

8. Composition pharmaceutique selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la glitazone est choisie parmi la Rosiglitazone, la Pioglitazone, l'Isaglitazone et le KRP 297.

9. Composition selon l'une quelconque des revendications
15 précédentes, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi :

- l'acide 2-benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
 - l'acide 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque
 - l'acide 2-cyclohexylméthyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
 - 20 - l'acide 2-benzyl-4-phényl-4-oxobutanoïque
 - l'acide 2-(β -naphthylméthyl)-4-phényl-4-oxobutanoïque
 - l'acide 2-benzyl-4-(β -naphtyl)-4-oxobutanoïque
 - l'acide 2-[(4-chlorophényl)méthyl]-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
 - 25 - l'acide 2-benzyl-4-(4-méthylphényl)-4-oxobutanoïque
 - l'acide 4-(4-fluorophényl)-2-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-4-oxobutanoïque
 - l'acide 2-benzyl-4-(3,4-méthylènedioxyphényl)-4-oxobutanoïque
 - l'acide 2-benzyl-4-cyclohexyl-4-oxobutanoïque
 - 30 - l'acide 4-phényl-2-[(tétrahydrofur-2-yl)méthyl]-4-oxobutanoïque,
- les solvates, les énantiomères et les sels de ces acides.

10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi :

- l'acide (-) 2-benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide (+) 2-benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- 5 - l'acide (-) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide (+) 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque.

11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, appropriée à une administration par voie orale.

10 12. Utilisation de glitazone en association avec un composé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1, pour la préparation d'une association médicamenteuse destinée à traiter le diabète.

13. Utilisation selon la revendication 12, pour la préparation d'une association médicamenteuse destinée à traiter le diabète non insulino-dépendant.

15 14. Utilisation de glitazone en association avec un composé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1, pour la préparation d'une association médicamenteuse destinée à traiter au moins une des pathologies associées au syndrome d'insulinorésistance, plus particulièrement choisie parmi la dyslipidémie, l'obésité, l'hypertension artérielle, les complications micro- et macro-vasculaires, comme
20 l'athérosclérose, les rétinopathies, les néphropathies et les neuropathies.

15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisée en ce que la glitazone présente la formule (II) telle que définie dans la revendication 2.

25 16. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la glitazone est choisie parmi la Rosiglitazone, Pioglitazone, Isaglitazone, KRP 297, CS 011, T 174, NP 0110, Englitazone, Darglitazone et Ciglitazone.

30 17. Utilisation selon l'une des revendications 12 à 16, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est choisi parmi :

- l'acide 2-benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque

- l'acide 2-benzyl-4-(4-fluorophényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-cyclohexylméthyl-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-phényl-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-(β -naphthylméthyl)-4-phényl-4-oxobutanoïque
- 5 - l'acide 2-benzyl-4-(β -naphtyl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-[(4-chlorophényl)méthyl]-4-(4-méthoxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-(4-méthylphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 4-(4-fluorophényl)-2-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-4-oxobutanoïque
- 10 - l'acide 2-benzyl-4-(3,4-méthylènedioxyphényl)-4-oxobutanoïque
- l'acide 2-benzyl-4-cyclohexyl-4-oxobutanoïque
- l'acide 4-phényl-2-[(tétrahydrofur-2-yl)méthyl]-4-oxobutanoïque,
- les solvates, les énantiomères et les sels de ces acides.
- 15 18. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 12 à 17, caractérisée en ce que l'association médicamenteuse se présente sous la forme d'une dose unitaire contenant une glitazone et un composé de formule (I) tel que défini dans la revendication 1.
- 20 19. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la dose unitaire comprend de 1 mg à 1 g de glitazone et de 12,5 à 400 mg de composé de formule (I).

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04 Télécopie : 33 (1) 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1/1

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 113 W / 300301

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 01/0561	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		02 00335	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Composition pharmaceutique comprenant une glitazone et un acide 4-oxobutanoïque et son utilisation pour traiter le diabète			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
LIPHA			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		MOINET	
Prénoms		Gérard	
Adresse	Rue	15, rue Lamartine	
	Code postal et ville	91400 ORSAY FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		MARAIS	
Prénoms		Dominique	
Adresse	Rue	5, chemin des Pouillères	
	Code postal et ville	78250 MEULAN FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 4 février 2002 C. JACOBSON n° 92.1119	

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.